



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 7/22	A1	(11) 国際公開番号 WO 91/18585 (43) 国際公開日 1991年12月12日 (12. 12. 1991)
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/00691 (22) 国際出願日 1991年5月23日 (23. 05. 91) (30) 優先権データ 特願平 2/139125 1990年5月29日 (29. 05. 90) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) サンスター株式会社 (SUNSTAR KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒569 大阪府高槻市朝日町3番1号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 大槻秀彦 (OHTSUKI, Hidehiko) [JP/JP] 〒569 大阪府高槻市西真上2丁目26-1 Osaka, (JP) 藤田智美 (FUJITA, Tomomi) [JP/JP] 〒564 大阪府吹田市岸部中1丁目2-1-102 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 青山 蓑, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540 大阪府大阪市中央区城見2丁目1番61号 ツイン21 MIDタワー内 Osaka, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IT (欧州特許), KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), SE (欧州特許), US.		添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : ORAL COMPOSITION (54) 発明の名称 口腔用組成物 (57) Abstract An oral composition comprising cetylpyridinium chloride and a lower alkyl ester of an N ^α -(long-chain acyl)-substituted basic amino acid or its salt. The composition serves to promote the adsorption of cetylpyridinium chloride on the surfaces of teeth to exhibit an excellent effect in preventing dental plaque and dental caries.		

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

塩化セチルピリジニウムおよびN-長鎖アシル塩基性アミノ酸
低級アルキルエステルまたはその塩を配合してなることを特徴とす
る口腔用組成物。

本発明の口腔用組成物は、塩化セチルピリジニウムの歯牙表面へ
の吸着を促進し、歯垢形成防止、虫歯の予防に優れた効果を発揮す
る。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロバキア
DE ドイツ
DK デンマーク

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GI ギニア
GB イギリス
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル

ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
PL ポーランド
RO ルーマニア
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
US 米国

明 細 書

口腔用組成物

技術分野

本発明は口腔用組成物、さらに詳しくは、殺菌剤である塩化セチルピリジニウムの歯牙表面への吸着を促進させた口腔用組成物に関する。

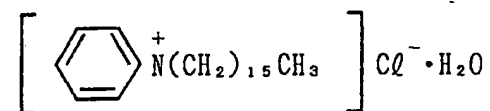
背景技術

歯垢(プラーク)は、ストレプトコッカス・ミュータンスなどの口腔内細菌が歯牙表面に吸着し増殖することにより形成されるもので、虫歯の原因となることがよく知られており、さらに歯肉炎や歯槽膿漏の原因でもあることが明らかにされている。そのため、口腔衛生には歯垢の除去や付着予防(プラークコントロール)が重要となっている。

プラークコントロールの方法で最も一般的に行われているのは、ブラッシングすなわち歯刷子で機械的に歯垢を除去することである。しかし、ブラッシングで歯垢を完全に除去するには高度な刷掃技術が必要である。たいていの人はブラッシングが不十分であるため、歯垢除去が不十分で、ブラッシングを行っているにもかかわらず、虫歯や歯肉炎、歯槽膿漏症の罹患率が減少していないのが現状である。

そこで、ブラッシングを補うため、あるいはブラッシングにかわるものとして、化学的プラークコントロールの方法が研究されており、 $C_8 \sim C_{18}$ の直鎖または、分岐状アルキル基を有するピリジニウム化合物は著名である。その中で臨床的に有効性と安全性の認められている化合物に塩化セチルピリジニウムがある。

塩化セチルピリジニウムは式：



で示される化合物で、殺菌作用を有し、口腔粘膜や歯牙表面に比較的吸着し易いことが知られており、これにより、歯牙表面への口腔内細菌の吸着を防止し、ひいては、歯垢の形成を防止すると考えられている。しかし、現在のところ、この塩化セチルピリジニウムの歯牙表面への吸着を促進させて、さらにその効果を向上させる研究は見当らない。

本発明者らは塩化セチルピリジニウムの口腔内残留、特に歯牙表面への吸着を促進し、歯垢の形成を防止する効果をさらに高めることを目的として鋭意研究を行った結果、塩化セチルピリジニウムにN^ω-長鎖アシル塩基性アミノ酸の低級アルキルエステルまたはそ

の塩を組合せると塩化セチルピリジニウムの歯牙への吸着が著しく促進されることを見出し、本発明を完成するに至った。

発明の開示

本発明は塩化セチルピリジニウムおよびN⁺-長鎖アシル塩基性アミノ酸低級アルキルエステルまたはその塩を配合してなることを特徴とする口腔用組成物を提供するものである。本発明の口腔用組成物は、塩化セチルピリジニウムの歯牙表面への吸着を促進し、歯垢形成防止、虫歯の予防に優れた効果を発揮する。

塩化セチルピリジニウムは、組成物中に0.0002重量%以上、好ましくは、0.01重量%以上配合される。殺菌効果の面からは塩化セチルピリジニウムの配合量の上限は特に限定されないが、塩化セチルピリジニウムが苦味を持つことや、多量になると歯が着色する恐れがあること、あるいは、口腔粘膜への影響等を考慮すると、通常、1重量%以下が好ましい。

用いるN^o-長鎖アシル塩基性アミノ酸低級アルキルエステルの塩基性アミノ酸部分は、特に、オルニチン、リジン、アルギニンがよく、これらは光学活性体またはラセミ体のいずれであってもよい。そのアシル基は、炭素数8~22の飽和または不飽和の天然または合成脂肪酸残基であり、例えば、ラウロイル基、ミリスチル基、パルミトイル基、ステアロイル基などの単一脂肪酸残基の他、ヤシ油脂肪酸残基、牛油脂肪酸残基などの天然系の混合脂肪酸残基であってもよい。低級アルキルエステルでもよく、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステルが適当である。

これらのN^o-長鎖アシル塩基性アミノ酸低級アルキルエステルの塩としては、無機酸塩、例えば、塩酸塩、硫酸塩または有機酸塩、例えば、酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、P-トリエンシルホン酸塩、脂肪酸塩、酸性アミノ酸塩などが挙げられ、特に、グルタミン酸塩、ピログルタミン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩が好適である。

本発明においては、N^α-長鎖アシル塩基性アミノ酸低級アルキルエステルまたはその塩は塩化セチルピリジニウム歯牙表面への吸着を促進させるもので、その配合量は、少なくとも塩化セチルピリジニウムの重量に対し、1/5以上、通常、1/5～10倍が好ましい。少なすぎると、塩化セチルピリジニウムの歯牙への吸着促進効果が不十分となる。

本発明の口腔用組成物は、常法により、所望の成分を混合して、粉歯磨、練歯磨、含嗽剤、トローチ剤などとしてすることができ、また、エアゾルとして口腔内に噴霧することもできる。また、歯牙塗布剤としたり、さらにデンタルフロスやつま楊枝に含浸させて用いることもできる。

他の配合成分は、塩化セチルピリジニウムの歯牙表面への吸着や、その殺菌作用を阻害しないものであれば、通常、この種の組成物に用いられるものいずれでもよいが、発泡剤や可溶化剤を用いる場合

はアニオン性のものは好ましくなく、ノニオンまたはカチオン性のもの、特に、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、エチレンジアミンテトラポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールなどを用いると、塩化セチルピリジニウムの効果がさらに向上することが判明した。

実施例

以下、実験および実施例により本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。実施例中、「％」はいずれも「重量％」である。

実験 1

塩化セチルピリジニウムの歯牙表面への吸着 実験

歯牙表面のエナメル質の組成は無機質 97％、有機質 1％、水分 2％であり、無機質の主成分はヒドロキシアパタイト ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) といわれるリン酸カルシウムである。

そこで、歯牙のエナメル質のモデルとしてヒドロキシアパタイトディスク(Bio-Gel HTP、米国バイオ・ラッド・ラボラトリー社、13mm ϕ 、250mg、150kg/cm²で打錠し、600℃で6時間焼結)を、人の唾液中に37℃、18時間浸漬したものを使用した。唾液中に浸漬することにより、ヒドロキシアパタイト表面に唾液ムコ蛋白質などを吸着させ、唾液にぬれた実際の歯牙エナメル質の状態に近似させた。この唾液処理ヒドロキシアパタイトディスクを試験管に取り、0.05%塩化セチルピリジニウム(メルク社)水溶液1mlを加え、37℃で30分間浸漬した。その後、水6mlで洗浄し、抽出溶媒(50mMラウリル硫酸ナトリウム、40mMクエン酸緩衝pH3.0/アセトニトリル=30/70)で抽出し、高速液体クロマトグラフィー用試料とした。高速液体クロマトグラフィーは40℃に保温したリクロゾルブ RP セレクトB (Lichrosorb RP selectB、4.0mm ϕ ×250mm)を分離カラムとし、抽出溶

媒を溶離液として使用した。流速は毎分 1 ml とし、塩化セチルピリジニウムの検出は 258 nm の吸光度測定により、また塩化セチルピリジニウム標準品で作成した検量線を用いて定量を行った。

同様に、0.05% 塩化セチルピリジニウムに、第 1 表に示す各種添加剤を各々 0.1% 添加した混合溶液中に唾液処理したアパタイトディスクを、浸漬した後、塩化セチルピリジニウムの定量を行った。また、塩化セチルピリジニウムのアパタイトディスク上への吸着量を高める効果を示した添加剤のうちで N-ココイル-L-アルギニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩については、その添加量を 0.005、0.01、0.05% と変化させ、その濃度が塩化セチルピリジニウムの吸着量に与える影響を検討した。結果を第 1 表に示す。

第 1 表

化合物名	塩化セチルピリジニウム含量 ($\mu\text{g}/\text{ディスク}$)	
	当 初	3 時間後
0.05%塩化セチルピリジニウム	1 7 0	6 3
〃 + 0.1% N-コイル-L- アルギニンメチルエステル塩酸塩	4 1 1	3 2 1
〃 + 0.1% N-ラウロイル-L-アルギ ニンメチルエステルピロリドンカルボン酸塩	4 3 6	3 3 6
〃 + 0.1% N-コイル-L-アルギニン エチルエステルピロリドンカルボン酸塩	4 3 8	3 4 6
〃 + 0.1% N-パルミトイル-L- リジンメチルエステル酢酸塩	4 2 4	3 3 0
〃 + 0.1% N-ラウロイルメチルタウリン ナトリウム	5 9	1 8
〃 + 0.1% N-ラウロイル-メチル- β - アラニンナトリウム	1 7 3	6 0
〃 + 0.005% N-コイル-L-アルギ ニンエチルエステルピロリドンカルボン酸塩	1 7 5	1 1 9
〃 + 0.01% N-コイル-L-アルギニン エチルエステルピロリドンカルボン酸塩	3 3 1	2 4 2
〃 + 0.05% N-コイル-L-アルギニン エチルエステルピロリドンカルボン酸塩	3 9 2	2 9 4

第1表に示すごとく、N^α-長鎖アシル塩基性アミノ酸低級アルキルエステルを配合すると塩化セチルピリジニウムは、特異的にヒドロキシアパタイトディスクに吸着し、その濃度は塩化セチルピリジニウムとの重量比において、1/5以上必要である。

実験2

塩化セチルピリジニウムは酸性物質と塩を作ると不活性化する場合があるので、殺菌活性の保持についても以下のとおり実験した。

N^α-長鎖アシル塩基性アミノ酸低級アルキルエステルを添加することにより、塩化セチルピリジニウムのヒドロキシアパタイトディスクへの吸着が増加した試料について、5%シュクロースBHI培地にディスクをつるし、ストレプトコッカス・ミュータンスATCC 25175株を一白金耳釣菌し、37℃で18時間培養した。その結果、ヒドロキシアパタイトディスクには、プラークの付着は認められず、ヒドロキシアパタイトディスク上に吸着している塩化

セチルピリジニウムが抗菌活性を保持していることが確認された。

実施例 1

下記の各成分を常法により脱気、練合、攪拌し、練歯磨を製造した。

成 分	量
リン酸水素カルシウムポリオキシメチレン	20.0%
ポリオキシプロピレングリコール	30.0%
グリセリン	10.0%
塩化セチルピリジニウム	0.1%
N-ラウロイル-L-アルギニンメチル	
エステルピロリドンカルボン酸塩	0.05%
サッカリンナトリウム	0.2%
香 料	1.0%
精 製 水	残部

実施例 2

下記の各成分を常法により脱気、練合、攪拌し、練歯磨を製造した。

成 分	量
炭酸カルシウム	35.0%
ヒドロキシエチルセルロース	1.5%
エチレンジアミンテトラポリオキシ エチレン	
ポリオキシプロピレングリコール	5.0%
ソルビトール	30.0%
塩化セチルピリジニウム	0.01%
N-ココイル-L-アルギニンメチルエステル塩酸塩	0.01%
サッカリンナトリウム	0.1%
香 料	1.0%
精 製 水	残部

実施例 3

下記の各成分を常法により混合攪拌し、液状の含嗽剤を製造した。

成 分	量
エタノール	10.0%
グリセリン	10.0%
ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール	1.5%
サッカリンナトリウム	0.02%
塩化セチルピリジニウム	0.05%
N-ココイル-L-アルギニンエチルエステル	
ピロリドンカルボン酸塩	0.1%
香 料	0.3%
精 製 水	残部

実施例 4

6,6-ナイロン製の細デニールフィラメントを複数本撚り合わせた630デニールの糸を下記の混合液に浸漬し、50℃の乾燥管に通してエタノールを蒸発させながらスプールに巻取り、デンタルフロスを製造した。

成 分	量
塩化セチルピリジニウム	5.0%
N-ココイル-L-アルギニンエチルエステル	
ピロリドンカルボン酸塩	10.0%
エタノール	85.0%

請 求 の 範 囲

(1) 塩化セチルピリジニウムおよびN⁺-長鎖アシル塩基性アミノ酸低級アルキルエステルまたはその塩を配合してなることを特徴とする口腔用組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/00691

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶ According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Int. Cl⁵ A61K7/22</div>											
II. FIELDS SEARCHED <div style="text-align: right; font-size: 0.8em;">Minimum Documentation Searched ⁷</div> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Classification System ¹</td> <td style="width: 50%; border: none;">Classification Symbols</td> </tr> <tr> <td style="border: none; text-align: center; font-size: 1.2em;">IPC A61K7/22</td> <td style="border: none;"></td> </tr> </table> <div style="text-align: center; font-size: 0.8em;">Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸</div>			Classification System ¹	Classification Symbols	IPC A61K7/22						
Classification System ¹	Classification Symbols										
IPC A61K7/22											
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹ <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%; font-size: 0.8em;">Category [*]</th> <th style="width: 70%; font-size: 0.8em;">Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²</th> <th style="width: 20%; font-size: 0.8em;">Relevant to Claim No. ¹³</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>JP, A, 48-1140 (Ajinomoto Co., Inc.), January 9, 1973 (09. 01. 73)</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; vertical-align: top;">A</td> <td>JP, A, 53-86047 (Colgate-Palmolive Co.), July 29, 1978 (29. 07. 78)</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³	A	JP, A, 48-1140 (Ajinomoto Co., Inc.), January 9, 1973 (09. 01. 73)		A	JP, A, 53-86047 (Colgate-Palmolive Co.), July 29, 1978 (29. 07. 78)	
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³									
A	JP, A, 48-1140 (Ajinomoto Co., Inc.), January 9, 1973 (09. 01. 73)										
A	JP, A, 53-86047 (Colgate-Palmolive Co.), July 29, 1978 (29. 07. 78)										
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the International filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 50%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>											
IV. CERTIFICATION <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">August 5, 1991 (05. 08. 91)</div> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">August 19, 1991 (19. 08. 91)</div> </td> </tr> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> International Searching Authority <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">Japanese Patent Office</div> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> Signature of Authorized Officer </td> </tr> </table>			Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">August 5, 1991 (05. 08. 91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">August 19, 1991 (19. 08. 91)</div>	International Searching Authority <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer					
Date of the Actual Completion of the International Search <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">August 5, 1991 (05. 08. 91)</div>	Date of Mailing of this International Search Report <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">August 19, 1991 (19. 08. 91)</div>										
International Searching Authority <div style="text-align: center; font-size: 1.1em;">Japanese Patent Office</div>	Signature of Authorized Officer										

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 91/ 00691

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl.⁶ A 61 K 7 / 2 2		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	A 61 K 7 / 2 2	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
A	JP, A, 48-1140 (味の素株式会社) 9. 1月. 1973 (09. 01. 73)	
A	JP, A, 53-86047 (コルゲート・パーモリブ・カンパニー), 29. 7月. 1978 (29. 07. 78)	
<p>※引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
05. 08. 91	19.08.91	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 7 2 5 2
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	佐 伯 と も 子 ®

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.